

**SYDÄMEN OIKEAN PUOLEN VAJAATOIMINTA
KUOLLEISUUTTA ENNUSTAVANA TEKIJÄNÄ AKUUTTIIN
KEUHKOEMBOLIAAN SAIRASTUNEILLA POTILAILLA**

Henna Strandman
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen Yliopisto
Lääketieteen Yksikkö
Marraskuu 2013

Tampereen Yliopisto
Lääketieteen Yksikkö

STRANDMAN HENNA: SYDÄMEN OIKEAN PUOLEN VAJAATOIMINTA KUOLLEISUUTTA ENNUSTAVANA TEKIJÄNÄ AKUUTTIIN KEUHKOEMBOLIAAN SAIRASTUNEILLA POTILAILLA

Kirjallinen työ, 23 s.
Ohjaaja: Irina Rinta-Kikka

Syksy 2013

Avainsanat: keuhkoembolia, oikea kammio, kuolleisuus, MDCT, RV/LV-indeksi

Lyhenteet: KE = keuhkoembolia, TT = tietokonetomografia, RV = right ventricle, LV = left ventricle, MDCT = multidetector CT, LMWH = low molecular weight heparine

TIIVISTELMÄ

Tausta

Akuutti keuhkoembolia (KE) aiheuttaa systeemisiä hemodynaamisia muutoksia ja kuormittaa erityisesti sydämen oikeaa puolta kohonneen keuhkoverenkierron vastuksen aiheuttaman paineen venyttäessä sen kammion seinämää. Sydämen oikean kammion kuormitusta (seinämän venytystä) voidaan arvioida TT-kuvista lasketun RV/LV-indeksiluvun avulla. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, onko RV/LV-indeksiluvun suuruudella ennustearvoa kuolleisuudessa määritetyn seuranta-ajan sisällä akuuttiin keuhkoemboliaan sairastuneilla potilailla.

Aineisto ja menetelmät

Aineistona käytettiin TAYS:n PACS-kuvatietokannasta retrospektiivisesti satunnaistamalla aakkosjärjestyksessä valittuja aikuisia potilastapauksia vuosilta 2005–2008, joilla voitiin tietokonetomografiassa todeta kiistaton akuutti tromboemboolinen keuhkoveritulppa. Tutkimuksessa oikean kammion kuormittuneisuuden arvioinnissa käytettiin RV-LV-suhdetta, jossa kammiodien poikkimitat määritetään TT-kuvista välittömästi läppätason alapuolelta suurimpana etäisyytenä vapaan kammioseinämän ja septumin välillä kohtisuorassa sydämen pitkittäiseen akseliin nähden. Logistista regressioanalyysiä sekä Coxin regressio-mallia käyttäen pyrimme selvittämään, onko mitattu RV-LV-indeksiluvun suuruus yhteydessä kuolleisuuteen tutkimuksessa mukana olleilla keuhkoemboliapotilailla.

Tulokset

Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä suuren RV/LV-indeksiluvun ja lisääntyneen kuolleisuuden välillä ei tässä tutkimuksessa käyttämällämme aineistolla ja menetelmillä löytynyt.

Emboliatyyppi ei ollut yhteydessä kuolleisuuteen, eikä kuolleisuutta ennustavaa raja-arvoa RV/LV-indeksille löytynyt. Korkea ikä lisäsi kuolleisuutta tutkittavien keskuudessa ($p = 0,013$, HR 1,075, 95 % luottamusväli 1,015–1,137), mutta korkea ikä itsessään ei ollut yhteydessä suurentuneeseen RV/LV-indeksiin. Lopullisen aineiston laajuus oli 46 potilasta, joista miehiä 17 (37 %) ja naisia 29 (63 %). Tutkimuksessa seuranta-aikana menehtyneitä potilaita oli yhteensä 14 (30,4 %) ja elossa olevia 32 (69,6 %). Logistista regressioanalyysiä käyttäen voitiin todeta, ettei aikaisemmin sairastettu keuhkoembolia lisännyt kuolleisuutta tässä tutkimuspopulaatiossa. Myöskään sukupuolten välillä ei kuolleisuudessa ollut eroa.

Johtopäätökset

Suuri RV/LV indeksi ei lisännyt kuolleisuutta. Todennäköisesti aineistomme oli liian pieni ja ikäjakaumaltaan liian heterogeeninen yhteyden osoittamiseksi. Myös sekoittava tekijät kuten potilaan muut vakavat perussairaudet saattoivat aiheuttaa sen, ettei yhteyttä RV/LV-indeksin ja kuolleisuuden välillä löytynyt.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
1.1 KEUHKOEMBOLIAN MÄÄRITELMÄ.....	1
1.2 DIAGNOSTIIKKA.....	2
1.3 KUOLLEISUUS.....	4
1.4 OIKEAN KAMMION KUORMITUS.....	5
1.5 AIKAISEMMAT TUTKIMUKSET.....	5
2. TUTKIMUSMENETELMÄT.....	7
2.1 AINEISTO.....	7
2.2 MENETELMÄT.....	8
3. TULOKSET.....	13
4. POHDINTA.....	20
4.1 AINEISTON POTILAAT.....	20
4.2 IKÄ JA KUOLLEISUUS.....	21
4.3 TULOSTEN SOVELLETTAVUUS.....	22
5. LÄHTEET.....	23

1. JOHDANTO

1.1 Keuhkoembolian määritelmä

Keuhkoembolia (KE) on varsin yleinen (Suomessa väestötasolla vuodessa 0,5–1 tapausta/1 000) ja oireiltaan usein epämääräinen keuhkoverenkierron häiriö, joka diagnosoimattomana ja hoitamattomana on potentiaalisesti potilaan henkeä uhkaava tilanne (1).

Verenkiertohäiriön taustalla on keuhkovaltimoa tukkivan massan, kuten verihyytymän, kulkeutuminen joko isona yksittäisenä massana tai pienten massojen kylvönä verivirran mukana keuhkoverenkiertoon. Keuhkoembolian etiologisena taustana on usein alaraajojen laskimotromboosi.

Keuhkoembolian taudinkuvan voi aiheuttaa myös ilman joutuminen verenkiertoon. Tämä edellyttää hetkellisesti avointa suurta suonta tai suonia (esim. traumat, spontaani istukan irtoaminen). Lisäksi pitkien luiden traumoihin liittyy riski rasvaemboliasta, jossa mekanismina on hohkaluurasvan vapautuminen verenkiertoon. Myös tämä voi verenkierron mukana keuhkoihin kulkeutuessaan aiheuttaa potilaalle keuhkoemboliaoireiston. Edellä mainituista laskimotrombiperäinen embolia on yleisin keuhkoembolian etiologinen tekijä.

Keuhkoembolia voidaan luokitella hemodynaamisen vaikutuksensa ja varhaisen kuoleman vaaran mukaan kolmeen luokkaan (Taulukko 1) (2). Massiivisessa keuhkoemboliassa verenkierto on epävaka ja potilas on sokissa tai hypotensiivinen. Tällöin kuoleman vaara on suuri. Niin ikään keskisuuren varhaisen kuoleman riskin aiheuttavat sekä submassiivinen keuhkoembolia että keuhkoembolia, johon liittyy sydänlihaskvaurio. Submassiivisella keuhkoembolialla tarkoitetaan tilaa, jossa hemodynamiikka säilyy vakaana, mutta sydämen oikea puoli on keuhkoembolian vuoksi kuormittunut. Sydämen oikean puolen (kammion) kuormitus voidaan edelleen osoittaa kuvantamistutkimuksissa, joista käytetyimpiä ovat sydämen ultraääni sekä keuhkovaltimoiden alueen tietokonetomografia (TT) -kuvaus (1).

Taulukko 1. Keuhkoembolian luokittelu hemodynaamisen vaikutuksen ja varhaisen kuoleman vaaran mukaan

	Verenkierto	Oikean kammion kuormitus	Varhainen kuolemanvaara	Hoito
Suuri vaara (massiivinen)	Epävaka	Kyllä	> 15 %	Liutushoito
Keskisuuri vaara (submassiivinen)	Vakaa	Kyllä (tai sydänlihaskuormituksen merkit)	3–15 %	Sairaalahoito, yleensä LMWH
Pieni vaara	Vakaa	Ei	< 1 %	Avohoito tai varhainen kotiutus

1.2 Diagnostiikka

Vaihtelevien sekä epäspesifisten kliinisten oireiden vuoksi tulee KE:n diagnostisessa selvittelyssä lähteä liikkeelle kliinisestä ennakkotodennäköisyydestä (KE:n todennäköisyyden arviointi, Taulukko 3). Mikäli KE:n kliininen todennäköisyys on pieni, voidaan keuhkoembolia poissulkea plasman D-dimeerin avulla. Jos D-dimeeri on normaali, ei lisätutkimuksia tarvita.

Tyypillisiä akuutin keuhkoembolian oireita ovat hengenahdistus, rintakipu ja pyörtyminen. Takypnea ja takykardia ovat luonteeltaan varsin epäspesifisiä oireita, mutta korreloivat keuhkoembolian vaikeusasteeseen. Normaali verikaasuanalyysi (arteriaverinäyte) ei poissulje keuhkoemboliaa, mutta hypoksemian aste kertoo embolisoinnin kliinisestä merkityksestä. KE-potilaan EKG:ssä voidaan todeta oikean puolen kuormituksen merkkejä, mutta muutokset ovat luonteeltaan usein epäspesifisiä. Toisaalta EKG voi hemodynaamisesti merkittävässä massiivisissakin keuhkoembolioissa olla täysin normaali, joten sitä ei voida pitää sensitiivisenä eikä spesifisenä testinä keuhkoemboliadiagnostiikassa (3). Lopuksi on huomioitava, että KE:n kliiniseen kuvaan vaikuttavat edellä luettujen lisäksi potilaan yleiskunto ja ikä sekä taustalla olevat aikaisemmat keuhko- ja verenkiertosairaudet.

Taulukko 3. KE:n todennäköisyyden arviointi

Muuttuja	Pisteet
Laskimotukoksen oireet ja löydökset	3.0
Muut diagnoosit epätodennäköisempiä kuin keuhkoembolia	3.0
Syketaajuus yli 100/min	1.5
Immobilisatio tai leikkaus 4 viikon sisällä	1.5
Aiempi laskimotukos tai keuhkoembolia	1.5
Veriyskä	1.0
Syöpä (hoidossa, hoidettu 6 kk:n sisällä tai palliatiivinen hoito)	1.0
<i>Keuhkoembolian kliininen todennäköisyys</i>	<i>Summa</i>
Pieni (10 %)	< 2.0
Kohtalainen (30 %)	2.0–6.0
Suuri (65 %)	> 6.0

Lähde: Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–420

(1)

Tärkein ja yleisimmin käytössä oleva keuhkoembolian diagnostinen tutkimus on tietokonetomografia (TT). Kuvauksen peruseriaatteena on se, että keuhkovaltimoiden alueen kuvaus ajoitetaan niin, että se tapahtuu juuri, kun laskimonsisäisesti annettu jodivarjoaine saavuttaa keuhkovaltimot. Embolukset näkyvät keuhkovaltimoiden täyttödefekteinä muuten varjoainetäyteisissä keuhkovaltimoissa. Menetelmän spesifisyys ja sensitiivisyys ovat nykyisillä laitteilla noin 95 % luokkaa segmenttitasoisten ja sitä suurempien valtimoiden keuhkoembolioissa. TT-tutkimuksen käytännön etuna on nopeus, ja siten se voidaan toteuttaa myös kriittisesti sairaalle potilaalle. Suurin ongelma tutkimuksen käytettävyydessä ovat varjoaineen käyttöön liittyvät rajoitukset jodiallergisilla potilailla sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa. Nopea jodivarjoaineruiskutus saattaa provosoida myös sydämen vajaatoiminnan pahenemisen muutoinkin huonokuntoisella potilaalla.

1.3 Kuolleisuus

Kuolleisuus keuhkoemboliaan on viimeisten vuosikymmenten aikana vähentynyt, mutta silti massiivisen KE:n aiheuttamaan sokkiin liittyy edelleen runsas kuolleisuus. Kuolemaan johtavien KE-tapahtumien patofysiologisenä taustana on keuhkoverenvirtausvastuksen kasvamisesta aiheutuva sydämen oikean kammion seinämän venyttyminen, siitä aiheutuva akuutti pumppaustoiminnan pettämien sekä edelleen tästä seuraava systeemisen verenpaineen romahtaminen. KE:n sairaalakuolleisuus Suomessa on nykyisellään 6–15 % ja kolmen kuukauden kuolleisuus 18 % (4).

Potilaan ennusteen kannalta on siis ratkaisevaa se, liittyykö keuhkoembolisaatioon hemodynaamisia muutoksia ja sokki: massiiviseen keuhkoemboliaan ja sokkiin liittyy edelleenkin 25–50 %:n kuolleisuus, kun ilman sokkia kuolleisuus on vain 0–2 %. Tiedettyjä kuolleisuutta ennustavia tekijöitä keuhkoemboliapotilailla on lueteltu taulukossa 4.

KE:n ennusteen biomarkkerina voidaan lisäksi käyttää sydämen tuottamia natriureettisia peptidihormoneja ja sydänlihaskauriossa vapautuvaa troponiinia. Yksittäisistä tekijöistä KE:n aiheuttamaa kuolleisuutta ennustavat parhaiten oikean kammion venytyksen seurauksena syntyvä mikroinfarktaatio ja sydänlihaskaurio, joka ilmenee seerumin suurentuneena troponiinipitoisuutena (5). Kuolleisuutta merkittävästi lisääviä, toisistaan riippumattomia tekijöitä ovat yli 70 vuoden ikä sekä perussairauksista sydämen vajaatoiminta, keuhkohtaumatauti sekä maligni perussairaus.

Taulukko 4. Massiivisessa keuhkoemboliassa kuolleisuutta ennustavia tekijöitä.

Hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg)
Suurentunut hengitystaajuus (yli 20/min)
Oikean kammion hypokinesia
Oliguria
Ajautuminen intubaatioon tai elvytykseen
Inotrooppisen lääkityksen runsas tarve
Sokin kesto yli neljä tuntia
Suurentunut troponiinipitoisuus

1.4 Oikean kammion kuormitus

Keuhkoembolia saa siis aikaan keuhkoverenkierron vastuksen lisääntymisen ja voi tarpeeksi suureksi kasvaessaan ilmetä sydämen oikean kammion venyttymisenä ja siten edelleen heikentää sydämen pumppaustoimintaa ja systeemistä verenkiertoa. Oikean kammion kuormituksen arvioinnissa voidaan käyttää sydämen kaikututkimusta. Oikean kammion kuormitukseen viittaavia löydöksiä ovat oikean kammion loppudiasistolisen tilavuuden suureneminen, septumin työntyminen vasemman kammion puolelle sekä trikuspidaaliläppävuodon kiihtynyt virtausnopeus (yli 2,5 m/s). On arvioitu, että noin puolella potilaista keuhkoembolia aiheuttaa keuhkovaltimopaineen merkittävän nousun ja oikean kammion eriasteisen vajaatoiminnan.

Oikean kammion kuormittumisen arvioinnissa voidaan käyttää myös indeksi-lukua, joka kuvaa oikean kammion (RV) läpimitan suhdetta vasemman kammion (LV) läpimitaan (RV/LV-suhde). Sydämen oikean ja vasemman kammion läpimittojen suhde voidaan mitata keuhkoembolian TT-tutkimuksessa.

Tässä tutkimuksessa sydämen oikean kammion kuormitusta on arvioitu keuhkoembolia-protokollan mukaisesti kuvatuista TT-kuvista retrospektiivisesti mitatun RV/LV-indeksiluvun avulla. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, onko RV/LV-indeksiluvulla ennustearvoa akuuttiin keuhkoemboliaan sairastuneilla potilailla kuolleisuuden suhteen.

1.5 Aikaisemmat tutkimukset

TT-kuvista laskettua sydämen oikean kammion kuormitusta ja sen merkitystä kuolleisuutta ennakoivana tekijänä keuhkoemboliapotilailla on aikaisemmin tutkittu vuosina 2006–2008 erikokoisilla potilasryhmillä ja tulokset ovat olleet jossain määrin vaihtelevia. Vuonna 2007 julkaistussa suuren aineiston retrospektiivisessä tutkimuksessa ($n = 1\,193$) todettiin, ettei suuri RV/LV-suhde lisää kuolleisuutta ainakaan lyhyessä 30 vuorokauden seurannassa (6). Kaksi vuotta aikaisemmin julkaistussa pienemmän otoskoon ($n = 120$) tutkimuksessa saatiin tulos, jossa $RV/LV > 1,0$ suuruisille indeksiluvuille laskettu positiivinen ennustearvo kuolleisuutta ennustavana tekijänä keuhkoemboliapotilailla oli 10,1 % (luottamusväli 95 %). Seuranta-ajan pituus tässäkin tutkimuksessa oli 30 vuorokautta (7). Edelleen Radiographics –lehti julkaisi vuonna 2006 artikkelin, jossa kardiovaskulaarisia TT-löydöksiä, kuten RV/LV-

indeksilukua pidettiin merkittävinä kuolleisuutta ennustavina tekijöinä keuhkoemboliapotilailla (8).

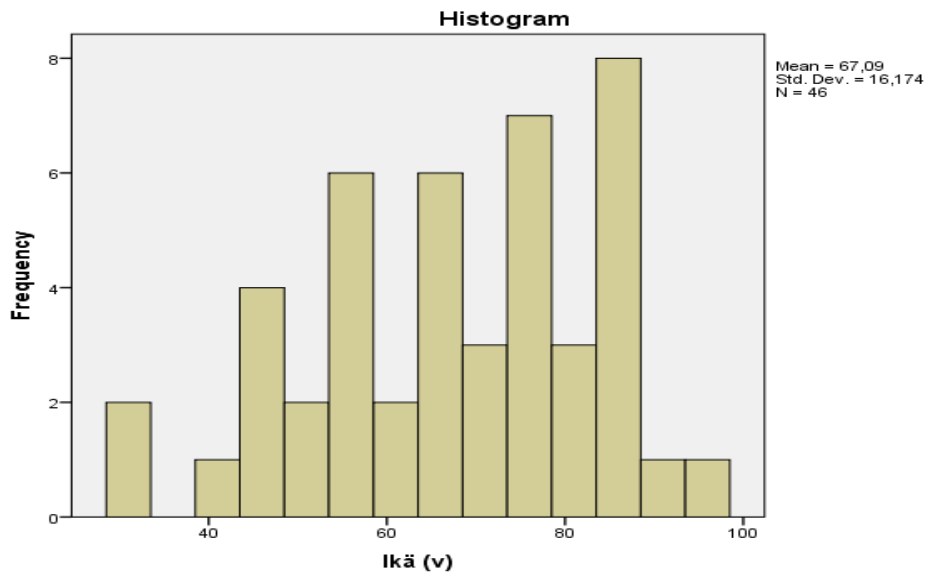
2. TUTKIMUSMENETELMÄT

2.1 Aineisto

Tässä katsauksessa aineistona käytettiin TAYS:n PACS-kuvatietokannasta retrospektiivisesti satunnaistamalla aakkosjärjestyksessä valittua 55 aikuista potilasta vuosilta 2005–2007, joilla voitiin tietokonetomografiassa todeta kiistaton akuutti tromboembolinen keuhkoveritulppa. Muita kuin tromboembolista etiologiaa ei tässä katsauksessa ole huomioitu. Alkuperäisestä aineistosta karsittiin ennen analysointia 9 potilastapausta puutteellisten potilastietojen vuoksi. Poissulkukriteereinä olivat aineiston keruun kannalta puutteellisten potilastietojen lisäksi tiedossa oleva maligniteetti sekä synnynnäiset hyytymishäiriöt. Lopullinen aineistokoko oli siten 46 potilasta, joista miehiä 17 (37 %) ja naisia 29 (63 %). Muut potilaita koskevat perustiedot on lueteltu taulukossa 5.

Taulukko 5. Aineiston potilaat

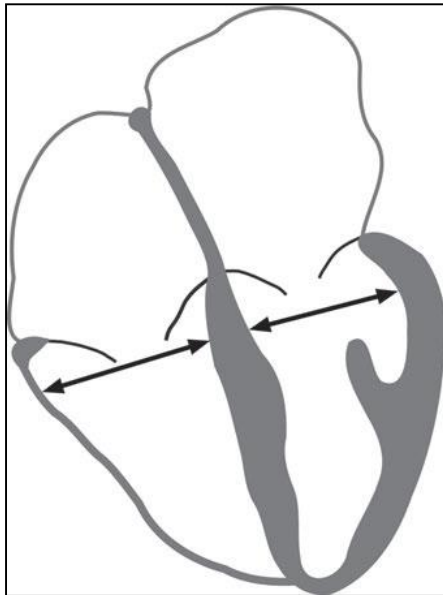
n = 46	
Miehiä	17 (37 %)
Naisia	29 (63 %)
Ikäjakauma (vuosia)	
Keski-ikä	67,09
Mediaani-ikä	69
Maksimi	94
Minimi	31
COPD	4 (8,7 %)
Aikaisempi sairastettu KE (n)	5 (10,9 %)
Uusintaembolia seuranta-aikana (n)	10 (21,7 %)



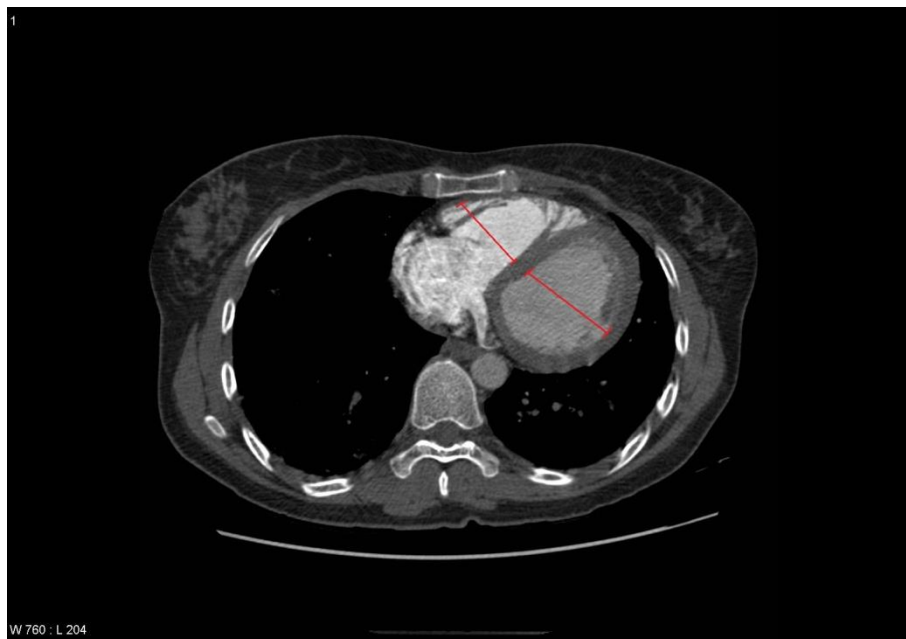
Kuva 1. Tutkimusaineiston ikäjakauma

2.2 Menetelmät

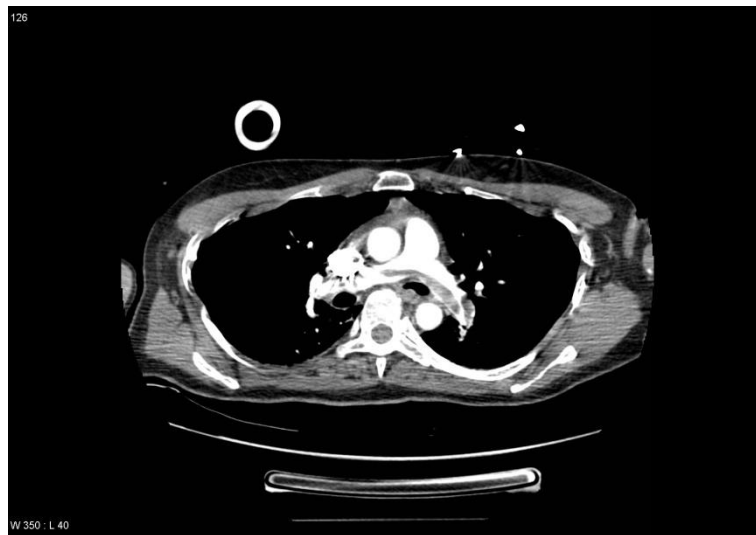
Tässä tutkimuksessa oikean kammion kuormittuneisuuden arvioinnissa käytettiin RV-LV-suhdetta, jossa kammioden poikkimitat määritetään keuhkoembolia-protokollalla päivystystilanteessa kuvatuista TT-kuvista välittömästi läppätason alapuolelta suurimpana etäisyytenä vapaan kammioseinämän ja septumin välillä kohtisuorassa sydämen pitkittäiseen akseliin nähden (Kuvat 2a ja 2b). Lisäksi tarkempaa analyysiä varten näistä TT-kuvista kunkin potilaan embolialöydös luokiteltiin neljään eri alaryhmään: massiivisiin pääpulmonaalirungot kattavaan ratsastavaan (1) ja ei-ratsastavaan (2) sekä perifeerisiin päärungot säästäviin segmentti- (3) ja subsegmenttitason (4) tukoksiin (Kuvat 3a-d, Taulukko 6).



Kuva 2a. RV/LV –mitat, kaavakuva



Kuva 2b. RV/LV -mitat TT-kuvassa



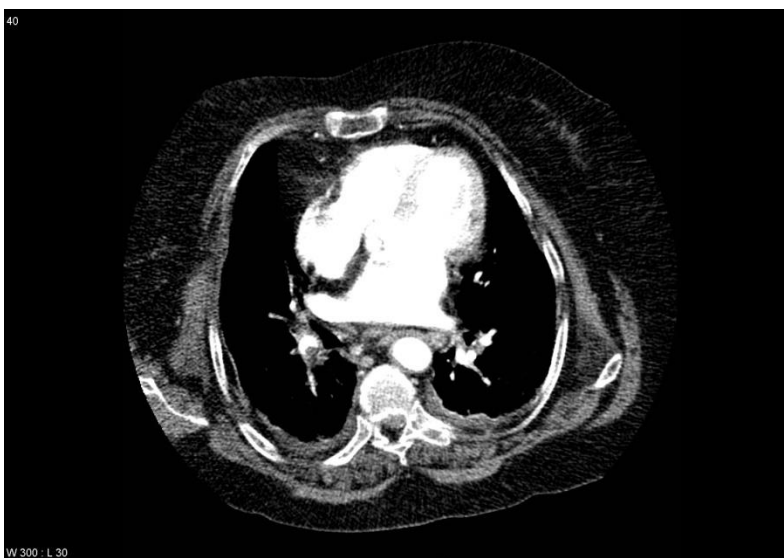
Kuva 3a. Emboliatyyppi 1, ratsastava päärungot kattava



Kuva 3b. Emboliatyyppi 2, päärungot kattava ei-ratsastava



Kuva 3c. Emboliatyyppi 3, segmenttitaso



Kuva 3d. Emboliatyyppi 4, subsegmenttitaso

Taulukko 6. Emboliatyyppien jakautuminen

Emboliatyyppi	Lukumäärä	%
1	5	10,9
2	20	43,5
3	16	34,8
4	5	10,9
Yhteensä	46	100,0

Tutkimuksessa kunkin potilaan seuranta aika katsottiin alkavaksi kuvauspäivämäärästä ja päättyväksi päivänä, jona potilasasiakirjoissa vierailtiin muiden potilasta koskevien tietojen keräämiseksi tutkimusta varten. Mikäli potilas oli seuranta-aikana menehtynyt, otettiin kuolinpäivämäärä huomioon analyysiä tehtäessä. Tutkimuksessa oletettiin, että seuranta-ajan päättyessä potilas oli elossa, mikäli potilasasiakirjoissa ei toisin ollut mainittu. Seuranta-aikana menehtyneiden potilaiden kuolinsyitä ei aineistoon otettu mukaan.

Analysointivaiheessa tutkimuksessa mukana olevat potilaat oli kuvattu kolmen vuoden sisällä vuosina 2006–2008. Muut aineistotiedot potilaista on kerätty 11/2012–05/2013 välisenä aikana. Kunkin potilaan seuranta-ajan alkamispäivä asettui siten aikajanalla hieman eri kohtaan ja saattoi pituudeltaan vaihdella kuvauspäivämäärästä riippuen. Seuranta-ajan päättymispäivä on kaikilla potilailla sama.

Aineiston analysoinnissa käytettiin SPSS-tilastolaskuohjelmaa. Käytimme logistista regressioanalyysiä sekä Coxin regressio-mallia ja pyrimme selvittämään, onko mitattu RV-LV-indeksiluvun suuruus yhteydessä kuolleisuuteen tutkimuksessa mukana olleilla keuhkoemboliapotilailla. Huomioimme analyysissä potilaan sukupuolen, iän sekä aikaisemmin sairastetut keuhkoemboliat. Tutkimme lisäksi, onko sairastetun embolian tyypillä vaikutusta kuolleisuuteen. Lopuksi selvitimme, onko RV/LV-indeksiluvulle löydettävissä raja-arvoa, jonka ylittävät tapaukset olisivat selkeästi heikommassa asemassa survival-akselilla.

3. TULOKSET

Tutkimuksessa seuranta-aikana menehtyneitä potilaita oli yhteensä 14 (30,4 %) ja elossa olevia 32 (69,6 %) (Taulukko 7).

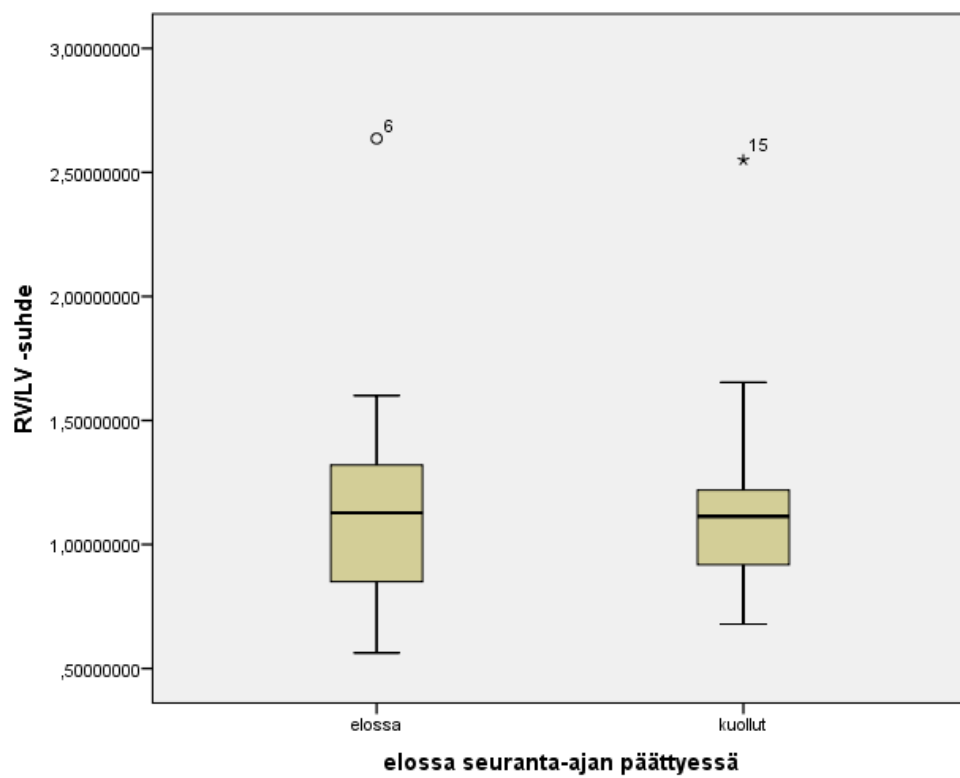
Taulukko 7. Elossa olevat ja kuolleet seuranta-ajan päättyessä

	Sukupuoli		Yhteensä
Elossa	nainen	mies	
	21	11	32
	72,4 %	64,7 %	69,6 %
Kuollut	8	6	14
	27,6 %	35,3 %	30,4 %
	29	17	46
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

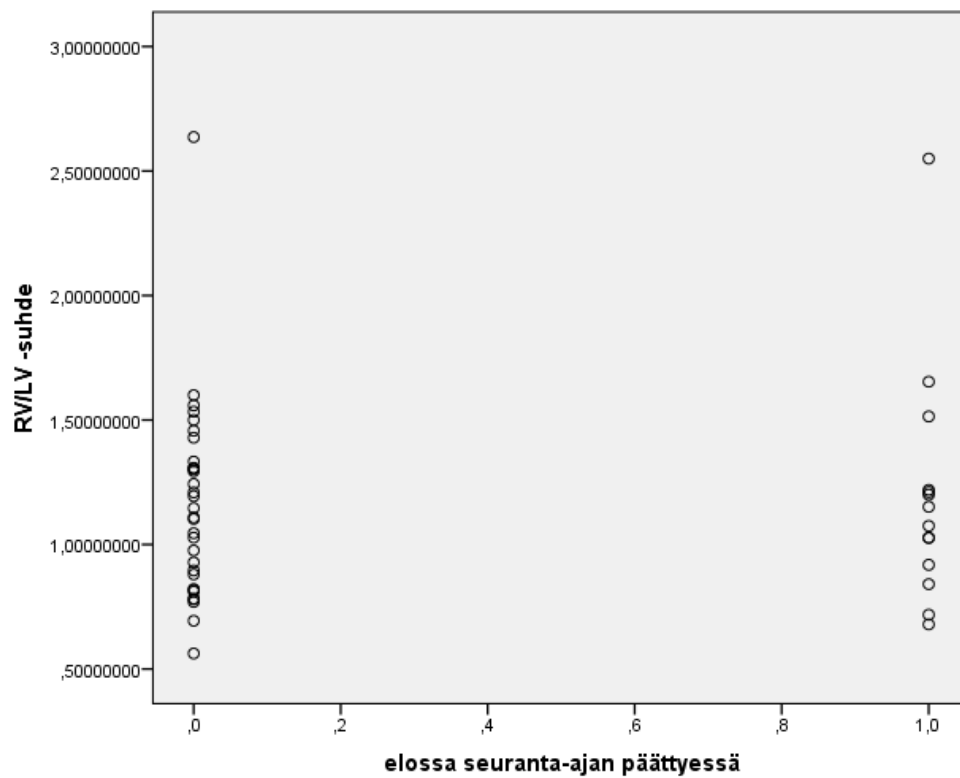
RV/LV-indeksiluvut seuranta-aikana menehtyneillä ja elossa olevilla olivat jakaumiltaan vinot, ja analyysissä huomioimme ryhmien mediaaniluvut. Logistista regressioanalyysiä käyttäen havaitsimme, että kuolleet -ryhmässä RV/LV-indeksiluvun suuruus oli pienempi kuin elossa olevien ryhmässä. Absoluuttinen ero indeksilukujen suuruudessa ryhmien välillä oli kuitenkin varsin vähäinen (Taulukko 8 ja Kuvat 4a ja 4b). Indeksilukujen keskiarvo eloon jääneillä oli 1,16 ja kuolleilla 1,20. Tässä analyysivaiheessa emme huomioineet potilaiden seuranta-aikaa.

Taulukko 8.

		Descriptives	Statistic	Std. Error
RV/LV - suhde	Elossa	Mean	1,157924109	0,068901127
		Median	1,1275185	
		Skewness	1,675	0,414
RV/LV - suhde	Kuollut	Mean	1,198946385	0,126607302
		Median	1,11325755	
		Skewness	1,908	0,597

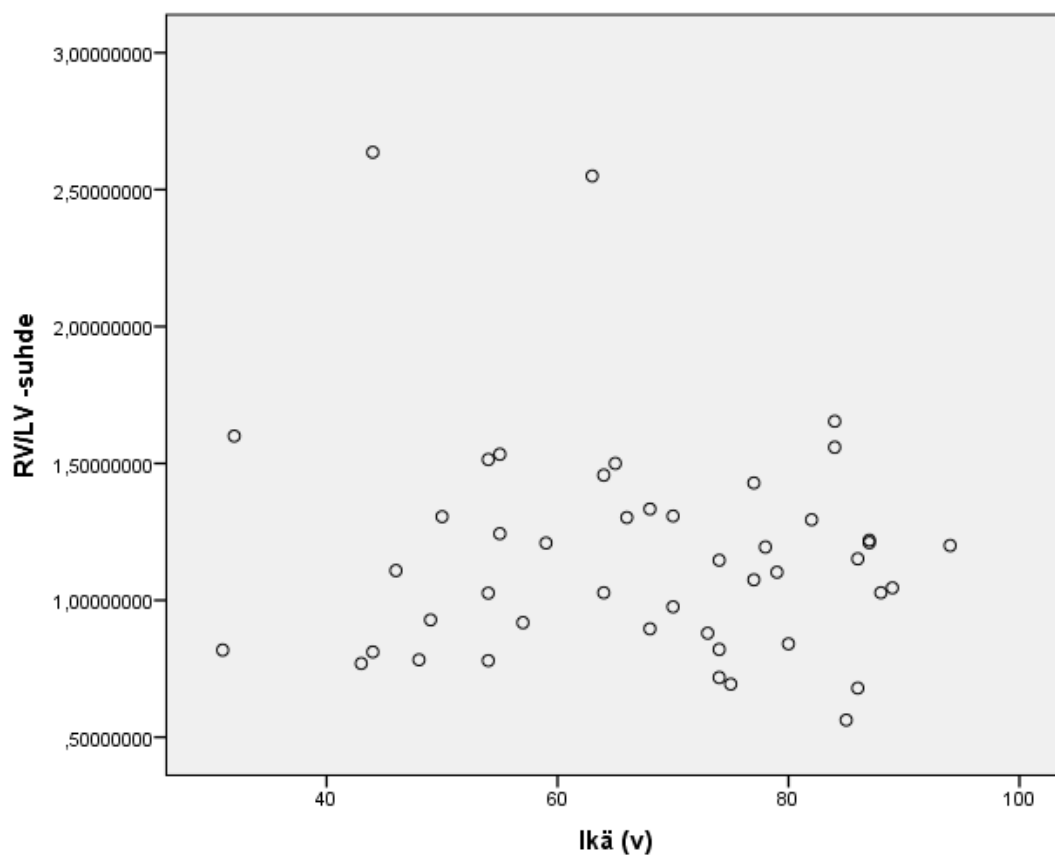


Kuva 4a. RV/LV-suhde elossa olevilla ja menehtyneillä



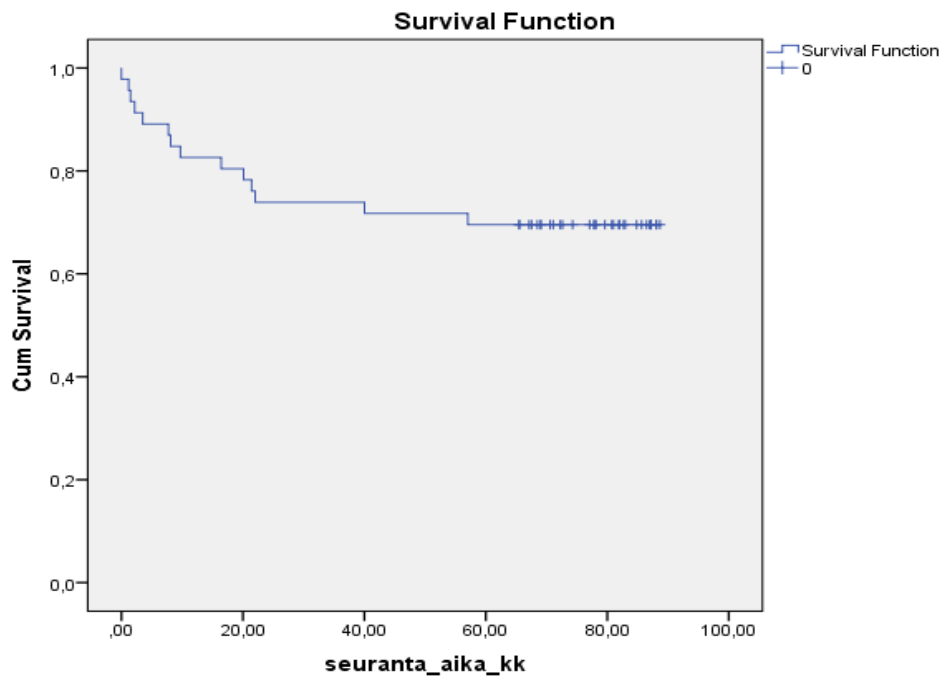
Kuva 4b. RV/LV-suhde ja kuolleisuus (0 = elossa, 1 = kuollut)

Täydensimme analyysiä huomioimalla RV/LV-indeksiluvun lisäksi tutkittavien iän, sukupuolen sekä mahdollisesti aikaisemmin sairastetun keuhkoembolian (kyllä/ei). Logistista regressioanalyysiä käyttäen voitiin todeta, ettei aikaisemmin sairastettu keuhkoembolia lisännyt kuolleisuutta tässä tutkimuspopulaatiossa. Myöskään sukupuolten välillä ei kuolleisuudessa ollut eroa. Korkea ikä lisäsi kuolleisuutta tutkittavien keskuudessa ($p = 0,013$, HR 1,075, 95 % luottamusväli 1,015–1,137), mutta korkea ikä itsessään ei kuitenkaan näyttäisi olevan yhteydessä suurentuneeseen RV/LV-indeksiin (Kuva 5).



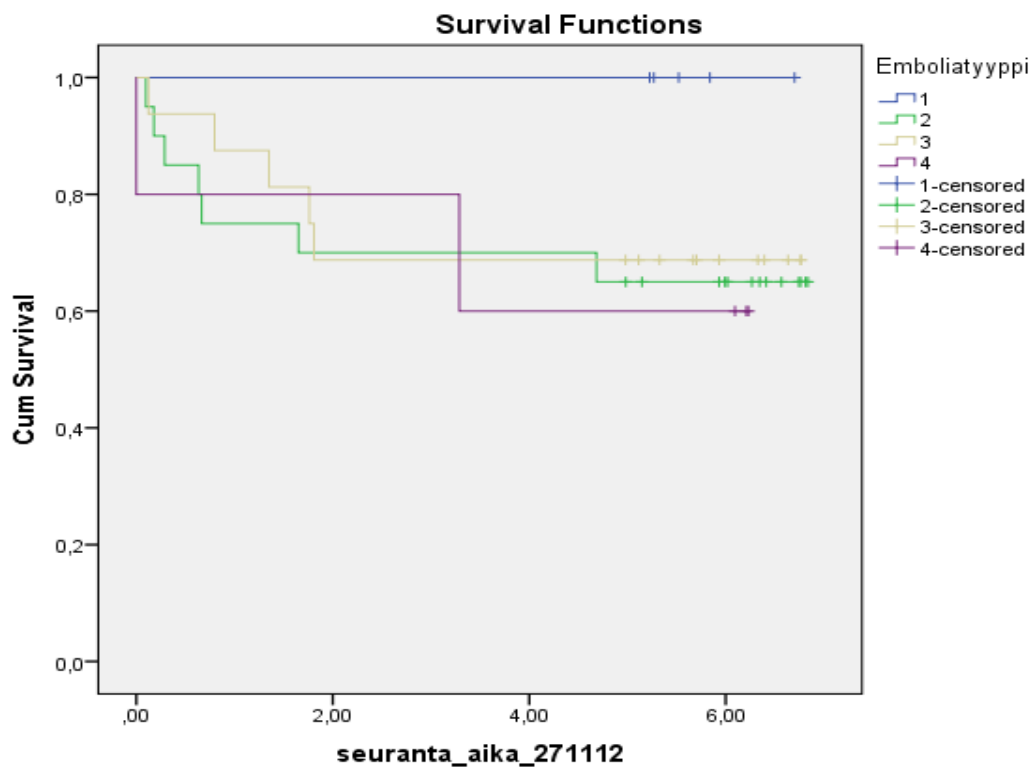
Kuva 5. Iän vaikutus RV/LV-indeksiin

Seuraavassa vaiheessa tarkastelimme potilaiden selviytymistä seuranta-ajan sisällä (Kuva 6). Coxin regressiomallilla tutkimme yhteyttä ennenaikaisen kuoleman ja RV/LV-indeksin, iän, sukupuolen, aikaisemmin sairastetun embolian tai emboliatyyppin välillä. Merkitsevää tulosta ei tällä menetelmällä löytynyt kuolleisuuden ja RV/LV-indeksin, sukupuolen, aikaisemmin sairastetun keuhkoembolian tai emboliatyyppin välillä. Merkitsevä tuloksena ainoastaan korkea ikä lisäsi kuolleisuutta tässäkin analyysissä ($p = 0.011$).



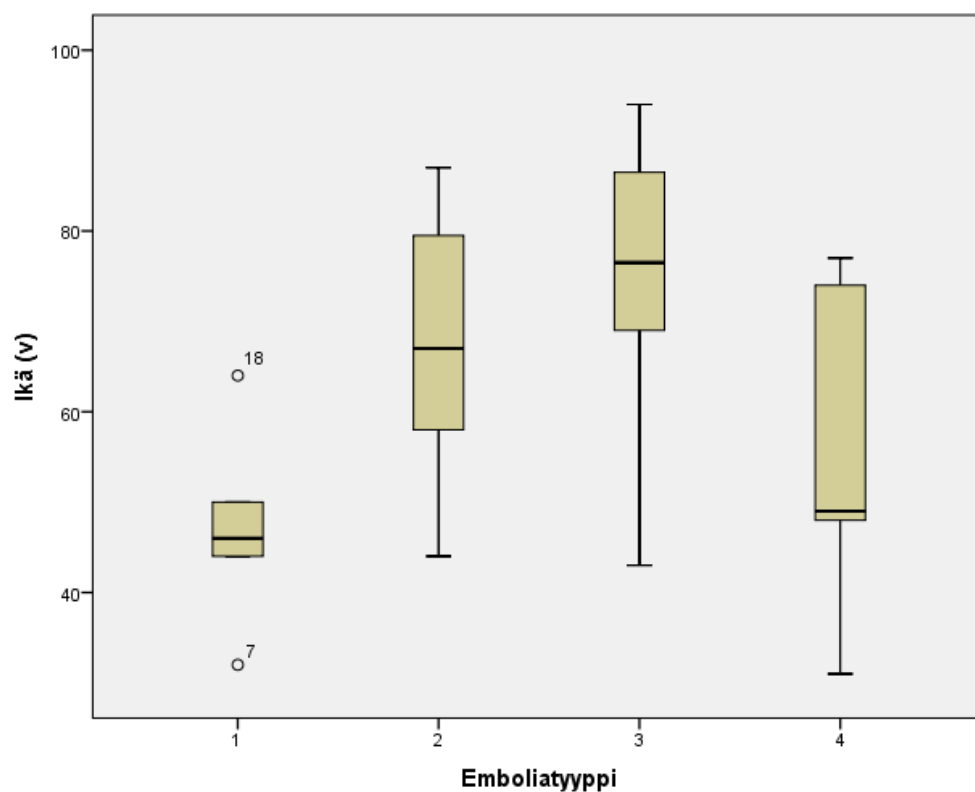
Kuva 6. Selviytyminen survival-akselilla

Analyysin komannassa vaiheessa tarkastelimme sairastetun keuhkoembolian tyypin vaikutusta kuolleisuuteen Kaplan-Meier-analyysiä käyttämällä (Kuva 7a).

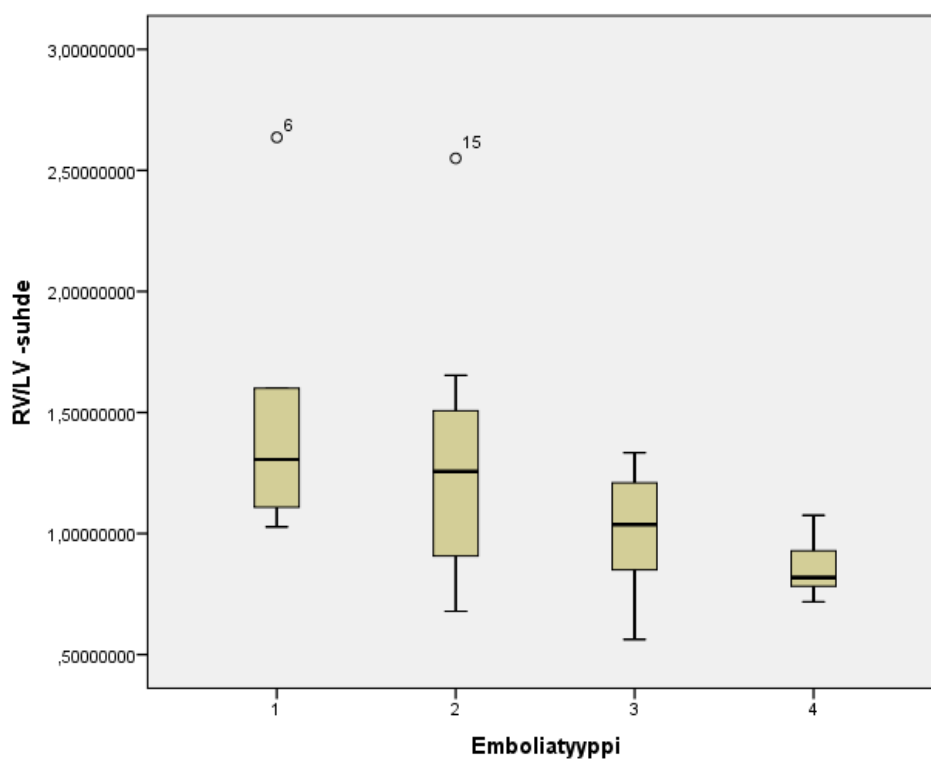


Kuva 7a. Keuhkoemboliatyyppin vaikutus kuolleisuuteen

Tutkimushypoteesin mukaan suuret emboliamassat (emboliatyypit 1 ja 2) aiheuttaisivat sydämelle suuremman kuorman kuin pienemmät, segmenttitason ja subsegmenttitason tukokset (emboliatyypit 3 ja 4) lisäten siten ennen aikaista kuoleman riskiä. Tässä aineistossa kaikki 1-tyyppin emboliatapaukset säilyivät seuranta-aikana hengissä. Merkittävää eroa 2- ja 3-tyyppin emboliat sairastaneiden potilaiden selviytymisessä ei voitu todistaa, eikä toisaalta 4-tyyppin eli kooltaan pienimmän embolian sairastaneiden potilaiden selviytyminen ollut selkeästi muita ryhmiä parempi. Tilastollista merkitsevyyttä ei siis emboliatyyppin ja ennen aikaisen kuoleman välillä löydetty ($p = 0.518$). On kuitenkin huomioitava tutkimuspopulaation pieni koko sekä se, etteivät ryhmät olleet tapausmääräisesti vertailukelpoisia keskenään (Taulukko 9). Lisäksi ryhmien rakennetta vielä lähemmin tarkasteltaessa voitiin havaita, että tyyppin yksi embolian sairastaneet olivat paitsi kaikki seuranta-ajan sisällä hengissä selvinneistä, myös iältään huomattavan paljon muiden ryhmien potilaita nuorempia (Kuva 7b).



Kuva 7b. Emboliatyyppi ja ikä



Kuva 7c. Emboliatyyppi ja RV/LV-suhde

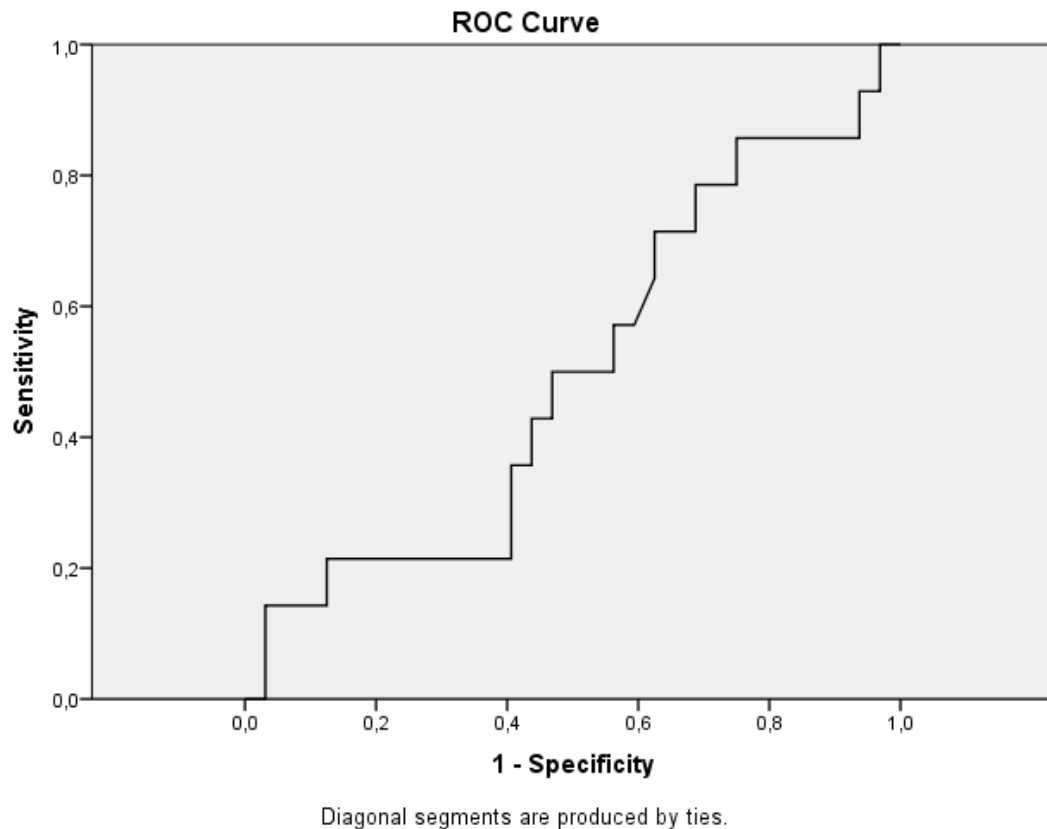
Taulukko 9. Emboliatyyppi ja kuolleisuus

Emboliatyyppi	n	Kuolleet (n)
1	5	0
2	20	7
3	16	5
4	5	2
Yhteensä	46	14

Taulukko 10. Emboliatyyppi ja RV/LV-indeksi

Emboliatyyppi	Keskiarvo	Mediaani	Maksimi	Minimi
1	1,54	1,31	2,64	1,03
2	1,27	1,26	2,55	0,68
3	1,03	1,04	1,33	0,56
4	0,86	0,82	1,1	0,72

Aineistoanalyysin viimeisessä vaiheessa teimme Roc-analyysin ja etsimme RV/LV-indeksiluvulle raja-arvoa, jonka perusteella potilaan ennustetta survival-akselilla voitaisiin arvioida. Roc-käyrä oli muodoltaan portaittainen eikä lisääntyntä kuolleisuutta ennakoivaa indeksilukua siten tästä aineistosta löydetty (Kuva 8).



Kuva 8. ROC-käyrä

4. POHDINTA

Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä suuren RV/LV-indeksiluvun ja lisääntyneen kuolleisuuden välillä ei tässä tutkimuksessa käyttämällämme aineistolla ja menetelmillä löytynyt. Aiheesta aikaisemmin julkaistujen tutkimusten tulokset ovat olleet vaihtelevia (6, 7), joskin näissä tutkimuksissa käytettyjen aineistojen koot ovat myös olleet keskenään huomattavan erikokoisia.

4.1 Aineiston potilaat

Tässä tutkimuksessa käytetty aineisto oli kooltaan pieni, ja kustakin potilaasta kerätyn taustatiedon määrä varsin suppea. Tutkimme yhteyttä kuolleisuuteen, mutta emme potilastietoja kerätessämme varmistaneet kuolleiden potilaiden kuolinsyitä. On mahdollista, että potilaan kuoleman on aiheuttanut jokin sydäimestä täysin riippumaton tapahtuma, kuten esimerkiksi suurienerginen auto-onnettomuus tai aivoverenvuoto. Näin ollen, vaikka tilastollinen yhteys sydämen oikean puolen kuormittuneisuuden ja lisääntyneen kuolleisuuden välillä olisikin löytynyt, olisi syy-yhteys saattanut olla harhainen. Lisäksi jätimme analyysissämme kokonaan huomiotta useat potilaan perusterveydentilaan sekä sydämen suorituskykyyn vaikuttavat sairaudet (pois lukien syövät) sekä potilailla käytössä olleet lääkitykset.

Vertailtaessa tästä tutkimuksesta saatuja tuloksia aikaisempiin tutkimuksiin on huomioitava, että eri tutkimuksissa tutkittavien keski-iässä on ollut muutaman vuoden eroavaisuuksia. Tutkimus, jossa RV/LV-indeksin osoitettiin lisäävän kuolleisuutta, oli pienehkön populaation (N = 120) tutkimus ja tutkittavien keski-ikä siinä 59 vuotta (7). Omassa tutkimuksessamme (n = 43) tutkittavat olivat keski-ikänsä 8 vuotta iäkkäämpiä (keski-ikä 67, mediaani 69).

4.2 Ikä ja kuolleisuus

Aineistoanalyysimme osoitti korkean iän lisäävän kuolleisuutta, mitä voitaneen pitää viitteenä muiden tässä tutkimuksessa käytettyjen analyysimenetelmien soveltuvuudesta. Tulosta voidaan pitää itsestään selvänä, joskin on huomattava, ettei korkea ikä itsessään ole sairaus. Aineistomme potilaiden ikähaarukka oli varsin laaja (Taulukko 5). Vaikka iän myötä sydän- ja verisuonisairauksien esiintymistiheyden väestössä tiedetään kasvavan, aineistossamme tämä ei näkynyt erona RV/LV-indeksiluvun suuruudessa nuoria ja iäkkäitä potilaita vertailtaessa (Kuva 5). Mikäli tällainen ero olisi löytynyt, olisi syytä indeksilukujen erossa eri-ikäisillä tullut selvittää tarkemmin. Tuolloin olisi voitu olettaa, että RV/LV-indeksiluvun taustalla olisi vaikuttamassa jokin muu syy kuin akuutti keuhkoembolia.

Jatkokysymyksiä herättää tuloksemme keuhkoemboliatyyppin vaikutuksesta kuolleisuuteen (Kuvat 7a-c). Vaikka tilastollista merkitsevyyttä ei sairastetun keuhkoemboliatyyppin ja kuolleisuuden välillä löytynyt, on huomattava, että massiivisen (tyyppi1) keuhkoembolian sairastaneet ja seuranta-aikana elossa selvinneet potilaat olivat keski-ikäistään kiistatta nuorempia kuin vastaavansuuruisen embolian sairastaneet ja survival-akselilla seuranta-aikana huonommin menestyneet tyyppin 2 ryhmän verrokkit. Edelleen vertailtaessa emboliaryhmien RV/LV-indeksilukuja näyttäisi siltä, että emboliatyyppit 1 ja 2 sairastaneilla potilailla indeksiluvut olivat keskimäärin suurempia kuin emboliatyyppit 3 ja 4 sairastaneilla potilailla (Kuva 7c ja Taulukko 10). Suuri emboliamassa näyttäisi siis kasvattavan sydämen oikean puolen venytystä, joskaan se ei tässä tutkimuspopulaatiossa korreloinut ennenaikaiseen kuolleisuuteen. Pitkälle vietyjä johtopäätöksiä ei huomiosta voitane tehdä, kun huomioidaan suuri kokoero verrokkiryhmien välillä sekä aineiston suppeus itsessään. Toisaalta samassa suuren aineiston tutkimuksessa, jossa RV/LV-indeksiluku ei ennustanut ennenaikaista kuolemaa, ei myöskään keuhkoemboliamassan suuruudella todettu olevan yhteyttä lisääntyneeseen kuolemanriskiin (6).

4.3 Tutkimustulosten sovellettavuus

Käytännön klinisen työn ja tutkimustulosten sovellettavuuden kannalta olisi hyödyllistä, mikäli olisimme ROC-analyysillä voineet osoittaa yksittäisen raja-arvon kuolleisuutta lisäävälle RV/LV-indeksille. Tässä tutkimuksessa raja-arvoa ei löytynyt, vaikka aikaisemmin tällaisena raja-arvona on pidetty indeksiluvun arvoa 1,0 (7). On selvää, että tutkimuksemme jätti huomiotta monta edellä käsiteltyä sekä kuolleisuuteen että toisaalta mittaustuloksiin vaikuttanutta muuttujaa, joita aikaisemmissa tutkimuksissa on pyritty huomioimaan. Kliinisessä työssä RV/LV-indeksin käyttäminen keuhkoemboliapotilaan ennusteen arvioinnissa lienee tulevaisuudessa käyttökelpoinen mittari erityisesti suhteellisen helpon saatavuutensa vuoksi. Todellisen ennusteen merkityksen löytäminen edellyttää kuitenkin jatkossa lisää sekoittavia tekijöitä huomioivia tutkimuksia.

LÄHTEET

- (1) Terveysportti. Lääkärin käsikirja. Keuhkoembolia. www.duodecim.fi (luettu 21.8.2013)
- (2) Veli-Pekka Harjola. *Keuhkoembolia - akuuttihoidon kirja kotihoidosta fibrinolyysiin.* Sydänääni 2013;24:1A: 14-20.
- (3) Duodecim oppikirjat. Kardiologia 2008. Keuhkoembolia. Mänttari, Mustonen, Harjola. (luettu 21.8.2013)
- (4) Terveysportti. Käypähoito 28.6.2010. Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia. (Luettu 8.10.2013) Saatavilla: http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=keuhkoemboli
- (5) Becattini C, Vedovati M. C, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: A Meta-Analysis. *Circulation. Journal of the American Heart Association* 2007; 116:427-433.
- (6) Araoz P. A, Gotway M. B, Harrington J. R, Harmsen W. S, Mandrekar J. N. *Pulmonari Embolism: Prognostic CT-findings*; Radiology Volume 242: nro 2 – 03/2007.
- (7) Van Der Meer R. W, Pattynama P. M. T, Van Strijen M, J, L, Van Den Berg-Huijsmans A. A, Hartmann I. J. C, Putter H, De Roos A, Huisman M. V. *Rightventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: Prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism*; Radiology 2005; 235: 798-803.
- (8) Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere P-J, D'Orio V, Dondelinger R. F. *Can TT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know?*; RadioGraphics 2006; 26: 23-40.